

542,003

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2004/065376 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 333/22

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000237

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Januar 2004 (15.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 02 595.2 22. Januar 2003 (22.01.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STÜRMER, Rainer  
[DE/DE]; Hauptstr. 153, 67127 Rödersheim-Gronau (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 3-METHYLAMINO-1-(2-THIENYL)-1-PROPANONE, PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: 3-METHYLAMINO-1-(2-THIENYL)-1-PROPANON, SEINE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to the production of 3-methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanone and the use thereof for produc-  
ing the pharmaceutical (+)-(S)-N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamine oxalate (trade name Duloxetine®).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon und seine  
Verwendung zur Herstellung des Pharmazeutikums (+)-(S)-Nmethyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamine oxalat - (Handels-  
name Duloxetine®).

WO 2004/065376 A1

### 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon, seine Herstellung und Verwendung

#### Beschreibung

#### 5 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon, seine Herstellung und Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung und Verwendung von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon.

- 10 Der Aminoalkohol 1 (Fig.1) [ (1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-propan-1-ol ] ist ein gefragtes Zwischenprodukte bei der Herstellung eines Pharmazeutikums ((+)-(S)-N-methyl-3-(1-naphthoxy)-3-(2-thienyl)propylamine oxalat – Handelsname Duloxetine®). Die bisherige Herstellmethode für dieses Intermediat ist aufwendig und benötigt teure und empfindliche Reagenzien. Ferner wird zur Herstellung einer reinen Verbindung
- 15 eine technisch aufwendige Chromatographie benötigt. Siehe beispielsweise EP 273658 A1; Liu et.al., Chirality 2000, 12 (1), 26-29; Wheeler et.al, J. Labelled Comp. Radiopharm. 1995, 36(3), 213-23; US 5362886, EP 457559, Deeter et al , Tet. Lett. 1990, 31(49), 7101-4; EP0650965; L.A. Sorbera, R.M. Castaner, J. Castaner, Drugs of the Future 2000, 25(9) : 907-916.

20

Es bestand daher die Aufgabe, einfachere und kostengünstigere Verfahren zur Herstellung von Duloxetine® zur Verfügung zu stellen.

- Die vorliegende Erfindung beschreibt neue kostengünstige Verfahren zu der isomerenreinen Verbindung 1. Die erfindungsgemäßen Verfahren benutzen als gemeinsame
- 25 Zwischenstufe das neue Keton 5 (Fig. 1) [3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon] aus dem durch enantioselektive Reduktion der Aminoalkohol 1 gewonnen werden kann. Die weitere Umsetzung des Aminoalkohols 1 zu Duloxetine® ist dem Fachmann geläufig und kann analog zu dem in EP 0457559 A2 beschriebenen Verfahren (Umsetzen
- 30 mit 1-Fluornaphtalin) durchgeführt werden.

Die Erfindung betrifft 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon (Fig. 1, Verbindung 5) sowie seine Säureadditionssalze. Die Säureadditionssalze Verbindung 5 sind Umsetzungsprodukte der Verbindung 5 mit anorganischen oder organischen Säuren. Beson-

## 2

ders geeignete Säuren hierfür sind Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Oxalsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure

5 Die Herstellung des Keton 5 bzw. des Aminoalkohols 1 kann ausgehend von Thiophen bzw. 2-Acetylthiophen erfolgen. In Fig. 1 sind drei Wege zur Herstellung des Keton 5 dargestellt (Route 1 bis 3), die im folgenden beschrieben werden:

## Route 1

10 Über eine klassische Mannichreaktion wird ausgehend von Acetylthiophen, Formaldehyd und Dimethylamin Verbindung 4 erhalten (EP 0457559A2 Beispiel 1). Durch Umsetzung von 4 mit einem Überschuss Methylamin wird durch Retro-michael / Michaelreaktion das Monomethylaminoketon 5 erhalten.

## 15 Route 2

Über eine klassische Mannichreaktion wird ausgehend von Acetylthiophen, Formaldehyd und Methylamin Verbindung 6 (Blicke; Burckhalter; JACSAT; J.Amer.Chem.Soc.; 64; 1942; 451, 453.) erhalten. Durch Umsetzung von 6 mit einem Überschuß Methylamin wird durch Retro-michael / Michaelreaktion das Monomethylaminoketon 5 erhalten.

## Route 3

25 Über eine klassische Friedel-crafts-acylierung von Thiophen 8 mit 3-chlorpropionsäurechlorid wird die Verbindung 7 (beschrieben bei El-Khagawa, Ahmed M.; El-Zohry, Maher F.; Ismail, Mohamed T.; PREEDF; Phosphorus Sulfur; EN; 33; 1987; 25-32) erhalten. Durch Umsetzung mit Methylamin wird das Monomethylaminoketon 5 erhalten.

30

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder seiner Säureadditionssalze zur Herstellung von N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oder dessen Säureadditionssalze in racemischer oder enantiomerenreiner Form. Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur

Herstellung (+)-(S)-N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oxalat (Duloxetine®).

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oder seiner Säureadditionssalze in racemischer oder bevorzugt in enantiomerenreiner Form, wobei in einem ersten Schritt 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder seine Säureadditionssalze als Zwischenprodukt hergestellt werden, die anschließend zum entsprechenden Alkohol reduziert werden.

10

Die Reduktion kann sowohl unter racemisierenden Bedingungen oder enantioselektiv durchgeführt werden. Bevorzugt ist eine enantioselektive Reduktion, insbesondere eine solche, die das (S)-Enantiomer 1 als Produkt liefert.

15

Dies kann sowohl chemisch mit klassischen enantioselektiven Hydrierverfahren wie beispielsweise  $\text{NaBH}_4$  oder  $\text{LiAlH}_4$ , die zur Erzielung einer Enantioselektivität mit chiralen Liganden versehen sind, durchgeführt werden, oder mittels Übergangsmetallhaltiger Hydrierkatalysatoren oder mittels enzymatischer Reduktionen beispielsweise mittels mikrobieller, speziell bakterieller oder pilzlicher Dehydrogenasen.

20

Experimentelles :

Route 1 :

25

5 g Dimethylaminoketon 4 als Hydrochlorid werden in 25 ml Ethanol vorgelegt, tropfenweise mit 20 eq. Methylamin ( 40 % in Wasser) versetzt und 6 h bei 60-70°C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird das Ethanol teilweise entfernt und das Produkt 5 als weißer kristalliner Feststoff erhalten (Ausbeute 3.45 g als Hydrochlorid)

30

Route 2 :

5 g Diketon 6 als Hydrochlorid werden in 25 ml Ethanol vorgelegt, tropfenweise mit 20 eq. Methylamin ( 40 % in Wasser) versetzt und 6 h bei 70-80°C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird das Ethanol teilweise entfernt und das Produkt 5 als weißer kristalliner Feststoff erhalten (Ausbeute 3.87 g als Hydrochlorid)

35

## Route 3 :

5 g Chlorketon 7 werden in 25 ml THF vorgelegt, tropfenweise mit 20 eq. Methylamin (40 % in Wasser) versetzt und 6 h bei 30-40°C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird das THF größtenteils entfernt und das Produkt 5 als weißer kristalliner Feststoff isoliert (Ausbeute 4.10 g als Hydrochlorid)

Bei den Routen 1-3 kann wässriges Methylamin auch durch gasförmiges oder verflüssigtes Methylamin ersetzt werden.

Spektroskopische Daten des Monomethylaminoketons 5 als Hydrochlorid :

$^{13}\text{C}$ -NMR( $\text{D}_2\text{O}$ , 125 MHz) Multiplizitäten aus Spin-Echo in Klammern:

$\delta$  (ppm) = 188.5 (s), 140.4 (s), 139.2 (d), 137.8 (d), 131.9 (d), 46.9 (t), 37.3 (t), 36.0 (q)

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz) :

$\delta$  (ppm) = 8.00 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)

Reduktion von Verbindung 5 zu Verbindung 1 (Fig.1)

$\text{NaBH}_4$  (racemisch):

5 g Methylaminoketon 5 wurden in 20 ml Ethanol vorgelegt und bei 20°C portionsweise mit 0.8 eq.  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Nach 6 h Rühren wurde wässrig aufgearbeitet. Der racemische Monomethylaminoalkohol 1 wurde als schwachgelber Feststoff erhalten ( Ausbeute : 3.9 g )

$^1\text{H}$ -NMR ( 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ (ppm)= 2.1 (m, 2H), 2.5 ( s, 3H), 2.9 (m, 2H), 4.5 (br s, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.22 (m, 1H)

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ (ppm) = 35.4, 36.3, 49.7, 71.4, 122.5, 123.8, 126.6, 149.3

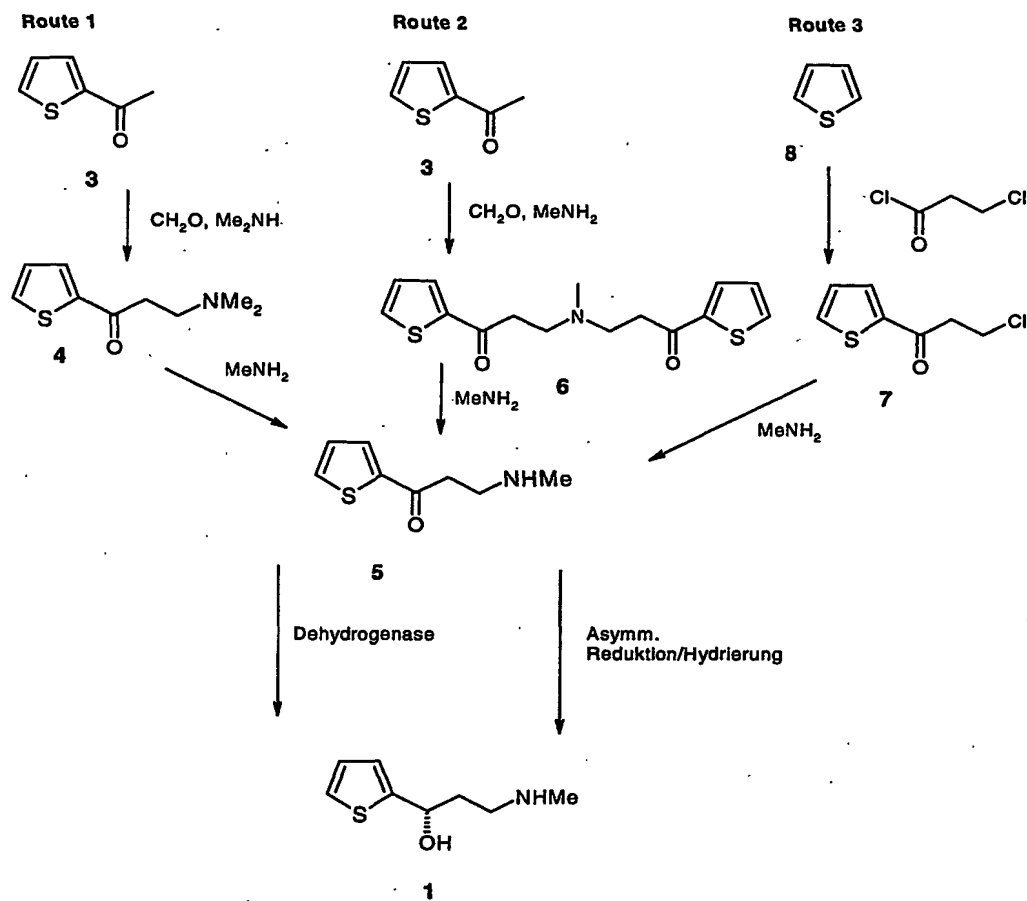
$\text{LiAlH}_4$  (chiral modifiziert) wie in EP 0457559 A2, example 1B durchgeführt (enantioselektiv).

Die Ausbeute an 1 betrug 74 % mit einer Enantiomerenreinheit von 72 % ee.

## Patentansprüche

1. 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon, sowie seine Säureadditionssalze.
- 5 2. 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanonhydrochlorid.
3. Verwendung von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder seiner Säureadditionssalze zur Herstellung von N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oder dessen Säureadditionssalze.
- 10 4. Verwendung nach Anspruch 3 zur Herstellung von (+)-(S)-N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oxalat (Duloxetine®)
- 15 5. Verwendung nach Anspruch 3, wobei 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder seine Säureadditionssalze zu (1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)propan-1-ol oder seinen Säureadditionssalzen reduziert werden.
- 20 6. Verfahren zur Herstellung (+)-(S)-N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oxalat (Duloxetine®) wobei als Zwischenprodukt 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder ein Säureadditionssalz davon hergestellt wird.
- 25 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon oder ein Säureadditionssalz davon zu (1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)propan-1-ol oder einem Säureadditionssalz davon reduziert wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit einer mikrobiellen Dehydrogenase durchgeführt wird.

Fig. 1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/000237

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D333/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/020391 A (MERCK PATENT GMBH ; NIESERT CLAUS-PETER (DE); FABIAN KAI (DE); KRALIK) 11 March 2004 (2004-03-11) claims 12,13	1,2
A	EP 0 457 559 A (LILLY CO ELI) 21 November 1991 (1991-11-21) cited in the application the whole document	1-8
A	LIU H ET AL: "CHEMO-ENZYMATIC SYNTHESIS OF THE ANTIDEPRESSANT DULOXETINE AND ITS ENANTIOMER" CHIRALITY, WILEY-LISS, NEW YORK, US, vol. 12, no. 1, 2000, pages 26-29, XP009000316 ISSN: 0899-0042 cited in the application the whole document	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  17 May 2004	Date of mailing of the international search report  27/05/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Stroeter, T



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000237

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004020391	A	11-03-2004	DE	10240026 A1	11-03-2004
			WO	2004020391 A1	11-03-2004
EP 0457559	A	21-11-1991	CA	2042346 A1	18-11-1991
			EP	0457559 A2	21-11-1991
			FI	912280 A	18-11-1991
			HU	57760 A2	30-12-1991
			IE	911677 A1	20-11-1991
			JP	4226948 A	17-08-1992

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/000237

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D333/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 2004/020391 A (MERCK PATENT GMBH ; NIESERT CLAUS-PETER (DE); FABIAN KAI (DE); KRALIK) 11. März 2004 (2004-03-11) Ansprüche 12,13	1,2
A	EP 0 457 559 A (LILLY CO ELI) 21. November 1991 (1991-11-21) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-8
A	LIU H ET AL: "CHEMO-ENZYMATIC SYNTHESIS OF THE ANTIDEPRESSANT DULOXETINE AND ITS ENANTIOMER" CHIRALITY, WILEY-LISS, NEW YORK, US, Bd. 12, Nr. 1, 2000, Seiten 26-29, XP009000316 ISSN: 0899-0042 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Mai 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/05/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stroeter, T

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000237

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004020391 A	11-03-2004	DE 10240026 A1 WO 2004020391 A1	11-03-2004 11-03-2004
EP 0457559 A	21-11-1991	CA 2042346 A1 EP 0457559 A2 FI 912280 A HU 57760 A2 IE 911677 A1 JP 4226948 A	18-11-1991 21-11-1991 18-11-1991 30-12-1991 20-11-1991 17-08-1992